

結核の化学療法研究

第 114 報

2-(p-Hydroxyaminobenzenesulfonamide)-thiazol の

人型結核菌発育阻止作用に就いて

金沢大学医学部日置内科教室 (主任：日置教授)

坂 井 俊 道

Toshimichi Sakai

(受付 昭和28年7月2日)

Toshimichi Sakai:— Chemotherapeutic Studies in Tuberculosis. Report 114. The Tuberculostatic Activity of 2-(p-Hydroxyaminobenzenesulfonamide)-thiazole. (The Laboratory of the Med. Clinic, Med. Faculty, Kanazawa University. Director: Prof. M. Heki)

緒 論

抗結核性 Sulfamin, Sulzolin の抗結核性に就いて幾多の業績が当教室に於て挙げられて来たが、就中その抗菌性の特性に関し Thiazol 核が注目され之に関する一連の研究は曩に細川、北野、白に依り報告されたところである。

著者は 2-(p-Hydroxyaminobenzenesulfon-

amide)-thiazol* の抗結核性に就いて試験管内実験及び Slide-cell-culture 試験を行い次の結果を得た。尚試験管内実験に於ては感受性株は勿論、PAS, SM, INAH 耐性株に対し試験し、之等と Sulfathiazol, Sulzolin, PAS の抗菌力と比較検討した。

1) 管内発育阻止実験

試 験 方 法

供試化合物：

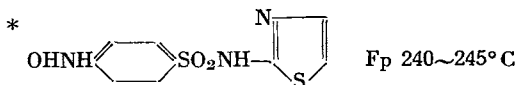
- 1) 2-(p-Hydroxyaminobenzenesulfonamide)-thiazole 融点 240°C ~ 245°C. (以後 OH-ST と省略)
- 2) Sulzolin
- 3) Sulfathiazole (以後 ST と省略)
- 4) PAS

供試菌株：人型結核菌 H₂株, H37Rv株, 100γ PAS

耐性 H37 Rv 株 (H37 Rv-R_{PAS}と省略), 2000γ SM 耐性 H37 Rv 株 (H37 Rv-R_{SM}と省略), 100γ INAH 耐性 H37 Rv 株 (H37 Rv-R_{INAH}と省略)。

培地：Kirchner 培地使用、但し予め薬液を血清非添加培地にて通減的に稀釈、同稀釈液を 2 cc. ずつ架列せる小試験管に入れ、後に各管に 1/10 容量の人血清を投じた。薬物原液は 70% アルコールに溶解滅菌せる 100 倍溶液を用いた。

菌エムルジオン：前記人型結核菌各々の岡・片倉培



p-Nitrobenzenesulfone-(2)-aminothiazole をパラジウム炭にて水素気流中還元して得られた。熱湯にて再結晶、針状又は片状の結晶。

地上に発育せる約4週の集落を20mg白金耳でかき取り、硝子玉入り滅菌中試験管の中で生理的食塩水に懸濁(手振法)、3時間静置後上澄を実験に供した。

観察：4週間にわたり発育状況を観の察した。

試験成績：供試薬剤の人型結核菌各株に対する発育阻止最大稀釈濃度は第1表に掲げた如くである。OH-STの発育阻止濃度はH37 Rv-

R_{PAS} に対し小さく、他の各株に対し何れも50 γ /ml で其の抗菌力は必ずしも強力とは云えないがSTと比較するとH37 Rv-R_{INAH} 以外の株に対し相当勝れている。SulzolinのH37 Rv-R_{PAS} に対する抗菌力の強力なことは曩に著者が報告せる如くであるが本薬剤に於てもかゝる共通点が認められ、STでは僅少である。

第 1 表

物 質	人型結核菌株	発育阻止最大稀釈濃度 (γ /ml)				
		H ₂ 株	H37 Rv 株	PAS 耐性 H37 Rv 株	SM 耐性 H37 Rv 株	INAH耐性 H37 Rv 株
OH-ST *		50	50	10	50	50
Sulzolin		2.5	2.5	1	10	5
ST **		125	125	100	125	50
PAS		1	0.5	125	0.5	0.25

* 2-(d-Hydroxyaminobenzenesulfonamide)-thiazole

** Sulfathiazole

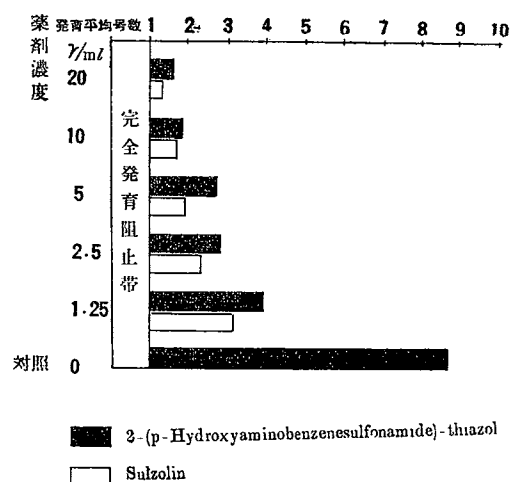
他の被検物質の各耐性株に対する抗菌力を感受性株のそれと比較するとSulzolinは前述の如くH37 Rv-R_{PAS} に対し非常に強く、H37 Rv-R_{SM}, H37 Rv-R_{INAH} に対し少々劣る。STは

一般に弱くH37 Rv-R_{SM} に対し変わらず、H37 Rv-R_{INAH}, H37 Rv-R_{PAS} に対し強い。PASはH37 Rv-R_{INAH} に対し少々強く、H37 Rv-R_{SM} に対し変わらない。

II) Slide-cell-culture 試験

試験方法：供試菌株：人型結核菌H₂株。被検物質：Sulzolin, OH-ST。常法に従い健康人血液0.4cc, 所要濃度の10倍に上掲の如く稀釈せる被検物質液0.05cc. 及び人型結核菌H₂株エムルジオン0.05cc. を小型シャーレ内にて迅速に混和、その1滴をスライドグラス2枚の間に2ヶ所に点じて封入し、37°C. に1週間培養し、溶血、後固定、チール・ガベツト氏液で染色せる標本について菌の増加度を鏡検した。表中号数を以て示せるものは次の規準による。

- 1号：菌体細、短、個々に散在し、培養0日同様
- 2号：2～4個の菌体よりなる集落形成
- 3号：5～7個の菌体よりなる集落形成
- 4号：8～10個の菌体よりなる集落形成
- 5号：11～15個の菌体よりなる集落形成



6号：16～20個の菌体よりなる集落形成
 7号：21～25個の菌体よりなる集落形成
 8号：26～30個の菌体よりなる集落形成
 9号：31～40個の菌体よりなる集落形成
 10号：41個以上の菌体よりなる集落形成

試験成績：第2表に示される如く OH-ST は 10 γ /ml 溶液に於てよく結核菌の發育を阻止し、Sulzolin の 5 γ /ml 溶液と殆ど変らぬ抗菌力を示す。OH-ST の結核菌發育阻止力は Sulzolin の $\frac{1}{2}$ ～ $\frac{1}{4}$ と云える。

第 2 表

物 質	培養日数 物質 稀釈濃度 (γ/ml)	菌 養 育 号 数	0 日	7 日										平均 号 数	聚 落 数 比
			1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
OH-ST	20	100	53.5	37.5	9.0								1.55	77	
	10	100	33.8	41.9	21.6	2.7							1.83	78	
	5	100	17.6	27.0	28.4	20.3	4.0	2.7					2.74	78	
	2.5	100	14.7	30.9	25.0	17.6	7.4	4.4					2.85	79	
	1.25	100	5.6	14.8	24.1	22.2	7.4	16.6	9.3				3.98	79	
Sulzolin	20	100	68.4	28.1	3.5								1.35	74	
	10	100	41.3	45.7	13.0								1.72	74	
	5	100	29.8	46.8	23.4								1.94	75	
	2.5	100	21.8	38.2	29.1	9.1	1.8						2.31	75	
	1.25	100	8.4	30.0	23.3	15.0	18.3	5.0					3.20	76	
对 照	0	100	3.3 11.7 23.3 31.7 30.0										8.73	100	

結 論

1) 2-(p-Hydroxyaminobenzenesulfonamide)-thiazol の抗結核作用に関し、人型結核菌 H₂ 株、H37 Rv 株、並びに PAS, SM, INAH 耐性株を使用し試験管内發育阻止試験を行えるに、抗菌力は必ずしも強力とは云えないが Sul-fathiazol より勝れ就中 PAS 耐性株は本物質に対し 10 γ /ml の感受性を示した。併し Sulzolin に比するにその力は頗る劣弱である。

2) 然るに全血を以てする Slide-cell-cell-culture 試験による結核菌發育阻止力は管内試験に於けるより若干強く現われた。夫でも Sulzolin の力に尚及び得ない。

稿を終るに当り、懇篤な御指導並びに御校閲を賜つた日置教授、検体作製に当られた日本曹達株式会社高岡工場研究室に対し深甚なる謝意を表する。

Summary

1) The growth inhibiting activity of 2-(p-hydroxyaminobenzenesulfonamide)-thiazole against various strains of Mycobacterium tuberculosis, var. hominis, drug-sensitive and drug-resistant, was investigated in tubes and it was elucidated to be much inferior to

sulzolin.

2) But in the slide cell culture test it showed a little more powerful activity than in the test tube and yet it was far beyond the activity of sulzolin.